



ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.217.5´454.2.014.22.015.154.074:543

ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДОМ И ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Э.Ф. СТЕПАНОВА¹
А.Ю. ПЕТРОВ²
О.Н. ДЕНИСЕНКО¹
А.Ю. САЕНКО¹
И.Я. КУЛЬ¹

¹Пятигорский филиал
ГОУ ВПО «Волгоградский
государственный медицинский
университет», г. Пятигорск

²Екатеринбургская
медицинская академия

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Разработана технология суппозиториев, содержащих дротаверина гидрохлорид и парацетамол. Методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану выбраны оптимальные основа и вспомогательное вещество.

Разработаны методики качественного анализа ингредиентов методом хроматографии в тонком слое сорбента и количественного определения методом спектрофотометрии. Проведена валидационная оценка методик анализа компонентов суппозиториев. Установлено, что суппозитории по всем показателям качества соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Ключевые слова: суппозитории, дротаверина гидрохлорид, парацетамол.

Введение. Одним из широко применяемых спазмолитических лекарственных средств является дротаверина гидрохлорид. Он выпускается в виде таблеток и растворов для инъекций [1]. Однако в некоторых случаях пероральное введение оказывается невозможным: при бессознательном состоянии, спастических заболеваниях, вследствие побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта либо при сопутствующей патологии пищевода, желудка и т.д. Применение инъекционных растворов связано с болезненностью введения, возможностью внесения инфекции, необходимостью привлечения медицинского персонала.

В связи с этим разработана новая лекарственная формы – суппозиториев с дротаверина гидрохлоридом – представляется весьма существенной. За рубежом выпускается таблетированная лекарственная форма, содержащая дротаверина гидрохлорид и парацетамол, применяемая для лечения заболеваний печени, почек, а также в гинекологической практике, то есть при патологических состояниях, при которых спазм и боль сопровождаются воспалительными реакциями организма.

В ранее опубликованных работах мы привели результаты возможности замены таблетированных лекарственных форм на суппозитории [2, 3, 4].

Целью исследования была разработка технологии, анализ и валидационная оценка методик анализа суппозиториев, содержащих дротаверина гидрохлорид и парацетамол.

Материалы и методы. Суппозитории готовили методом выливания в формы с объемом гнезда 2,0 г. Лекарственные вещества вводили в основу по типу суспензии согласно прописи: дротаверина гидрохлорида 0,04 г; парацетамола 0,5 г; основы до 2,0 г.

В качестве основ использовали: гидрофильные – полиэтиленоксид 400 (ПЭО-400), полиэтиленоксид 1500 (ПЭО-1500); липофильные – масло какао, твердый жир кондитерский, комплексная жировая основа; дифильные – новата, витепсол.

Для улучшения скорости и полноты высвобождения ингредиентов были использованы вспомогательные вещества: аэросил, лецитин, пропиленгликоль.

Дротаверина гидрохлорид и парацетамол измельчали в соответствии с правилами приготовления порошков: в ступке растирали необходимое количество парацетамола, затем добавляли



дротаверина гидрохлорид и перемешивали. Необходимое количество основы – 1,66 г – расплавляли на водяной бане. Частью основы диспергировали предварительно измельченные компоненты с учетом гомогенизирующей способности по правилу Дерягина, затем тщательно перемешивали с остальной частью основы при температуре 40-50°C.

Суппозиторную массу выливали в гнезда формы, предварительно смазанные мыльным спиртом (для липофильных основ) или раствором глицерина (для гидрофильных основ).

Выбор оптимального состава носителя для лекарственных веществ в суппозиториях осуществляли в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве диализной среды использовали 40% раствор спирта этилового.

Количественное определение высвободившегося дротаверина гидрохлорида определяли спектрофотометрическим методом, измеряя оптическую плотность диализата при длине волны 351 нм. При этой длине волны парацетамол не поглощает свет.

Для идентификации ингредиентов предлагаемых суппозиторий был использован метод хроматографии в тонком слое сорбента. Анализ проводили на пластинках «Сорбфил». В работе был использован ряд систем, содержащих полярные и неполярные растворители [5].

Для изучения продуктов деструкции было проведено термическое разложение дротаверина гидрохлорида, парацетамола и их модельной смеси. Термическое разложение проводили путем нагревания в сушильном шкафу при температуре 105°C. Периодически брали пробы и исследовали методом хроматографии в тонком слое сорбента.

Количественное определение ингредиентов в суппозиториях проводили спектрофотометрическим методом.

Определение дротаверина гидрохлорида. Для количественного определения расплавляли 20 суппозитория, тщательно перемешивали и охлаждали. Около 2,0 г полученной массы (точная навеска) помещали в колбу, добавляли 20 мл воды очищенной и нагревали на водяной бане до расплавления основы. Смесь охлаждали, и извлечение фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечение повторяли еще дважды такими же порциями растворителя, переносили в ту же мерную колбу и доводили растворителем до метки (раствор А). Затем 2,5 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили водой до метки (раствор Б). В одном мл раствора Б содержится 0,00002 г дротаверина гидрохлорида.

Измеряли оптическую плотность раствора Б при длине волны 351 нм (максимум светопоглощения дротаверина гидрохлорида) в кюветах длиной 1 см. Раствором сравнения служила вода очищенная.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) дротаверина гидрохлорида.

Приготовление раствора СО дротаверина гидрохлорида.

Точную навеску СО дротаверина гидрохлорида (0,0500г) растворяли в воде в мерной колбе вместимостью 50,0 мл и доводили водой до метки (раствор А). 1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и доводили водой до метки (раствор Б). 1 мл раствора Б содержит 0,00002 г СО дротаверина гидрохлорида.

Расчет содержания дротаверина гидрохлорида проводили по формуле:

$$C_{др} = \frac{A_x \cdot 100 \cdot 50 \cdot 0,00002 \cdot P}{A_{СО} \cdot a \cdot 2,5}$$

где A_x – оптическая плотность исследуемого раствора;

$A_{СО}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца,

a – навеска суппозиторной массы для анализа, г;

P – средняя масса суппозитория, г.

Определение парацетамола. 1мл раствора Б, приготовленного для определения дротаверина гидрохлорида, переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили водой до метки и перемешивали (раствор В). 1 мл раствора В содержит 0,00001г СО парацетамола.

Измеряли оптическую плотность раствора В при длине волны 243 нм (максимум светопоглощения парацетамола). Раствор сравнения – вода очищенная.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО парацетамола.

Приготовление раствора СО парацетамола.

Точную навеску СО парацетамола (0,0500г) растворяли в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводили водой до метки (раствор А). 1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 100мл и доводили водой до метки (раствор Б). 1 мл раствора Б содержит 0,00001 г СО парацетамола.

Так как в максимуме поглощения парацетамола 243 нм дротаверина гидрохлорид тоже имеет светопоглощение, то из суммарной оптической плотности при длине волны 243 нм вычита-



ли величину светопоглощения дротаверина гидрохлорида. Величина светопоглощения дротаверина гидрохлорида при длине волны 243 нм составляет:

$$A_{\text{др}}^{243} = \frac{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C_{\text{др}} \cdot 2,5 \cdot 1 \cdot 100}{100 \cdot 50 \cdot 25} = A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C_{\text{др}} \cdot 0,002$$

где $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель дротаверина гидрохлорида при длине волны 243 нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 409$);

$C_{\text{др}}$ – количество дротаверина в одном суппозитории (0,04 г), г.
 Расчет содержания парацетамола проводили по формуле:

$$C_{\text{пар}} = \frac{(A_{243} - A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C_{\text{др}} \cdot 0,002) \cdot 100 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 0,00001 \cdot P}{A_{\text{пар}}^{0,01} \cdot a \cdot 2,5 \cdot 1}$$

где A_{243} – оптическая плотность смеси ингредиентов при длине волны 243 нм;

P – средняя масса одного суппозитория, г;

a – навеска суппозиторной массы для анализа, г.

Предварительно нами был рассчитан удельный показатель поглощения дротаверина гидрохлорида при длине волны 243 нм, который оказался равен 409.

Проведена валидационная оценка разработанных методик анализа ингредиентов в суппозиториях по показателям: специфичность, правильность, прецизионность, линейность.

Проведена стандартизация суппозиторий с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом по показателям: описание, подлинность, посторонние примеси, температура плавления, время полной деформации, средняя масса суппозитория и отклонения от нее, количественное определение.

Изучен срок годности суппозиторий.

Результаты. Проведенные исследования показали, что наибольшее количество дротаверина гидрохлорида высвобождается из суппозиторий, приготовленных на основах новата и КЖО, что составило 17,34% и 16,52% соответственно (рис. 1).

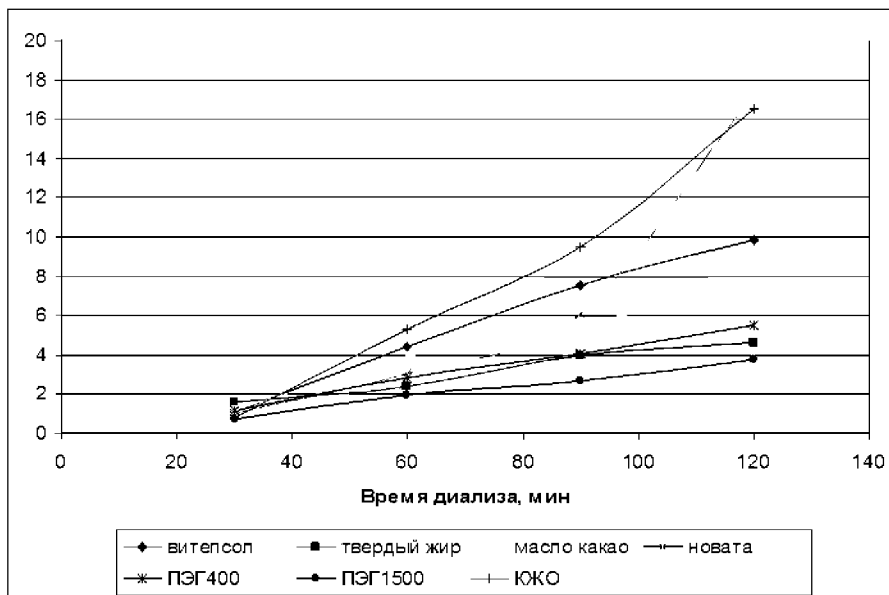


Рис. 1. Динамика высвобождения дротаверина гидрохлорида из суппозиторий в среду 40% спирта этилового

При изучении влияния вспомогательных веществ (аэросила, лецитина, пропиленгликоля) установлено, что лекарственные вещества образуют гомогенную смесь только с основой новата при добавлении 2,5% лецитина. Таким образом, для приготовления суппозиторий с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом были выбраны основа новата и вспомогательное вещество – лецитин.

Методом хроматографии в тонком слое сорбента для идентификации дротаверина гидрохлорида и парацетамола выбрана оптимальная система растворителей: хлороформ-этанол 95% (8:2). Пластинки проявляли в УФ-свете (365 нм). Дротаверина гидрохлорид обнаруживали по го-



лубой флуоресценции, а парацетамол в виде темного пятна на фиолетовом фоне. Предел обнаружения составляет 3 мкг для обоих компонентов. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Выбор системы растворителей

Система растворителей	Состав	Rf	
		дротаверина	парацетамола
Хлороформ-ацетон	1:1	0,006	0,53
Этанол 95% – вода – 25% раствор аммиака	25:3:0,25	0,1	0,05
Хлороформ – этанол 95%	8:2	0,81	0,60
Хлороформ-н-бутанол	98:2	0	0,11
Бензол – этанол 95%	9:1	0,38	0,14
Хлороформ – ацетон – метанол-25% раствор аммиака	10:10:3:1	0,86	0,61

При исследовании стабильности методом тонкослойной хроматографии установлено, что через 120 часов (5 суток) нагревания обнаружен продукт деструкции дротаверина гидрохлорида в виде флуоресцирующего пятна фиолетового цвета на желто-зеленом фоне $R_f = 0,96$. Через 168 часов (7 суток) обнаружено пятно продукта деструкции парацетамола в виде флуоресцирующего фиолетовым цветом пятна с $R_f = 0,90$ (рис. 2).

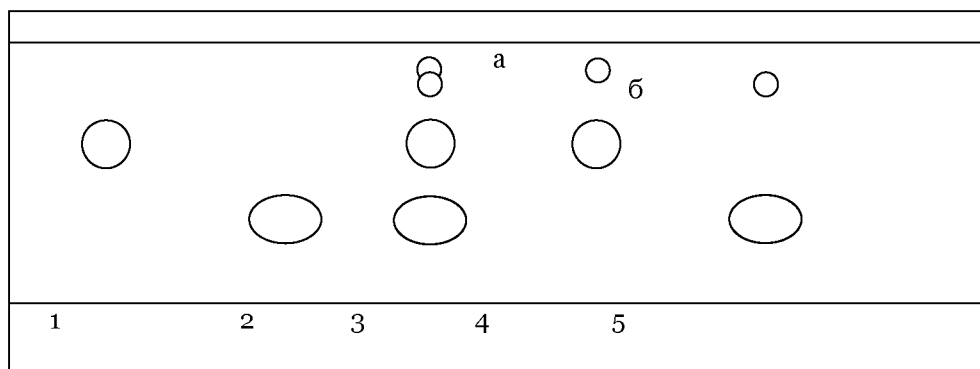


Рис. 2. Хроматограмма смеси через 168 часов термического разложения:

- 1 – СО дротаверина гидрохлорида без термического разложения;
- 2 – СО парацетамола без термического разложения;
- 3 – смесь ингредиентов после термического разложения;
- 4 – дротаверина гидрохлорид после термического разложения;
- 5 – парацетамол после термического разложения;
- a – продукт деструкции дротаверина гидрохлорида;
- b – продукт деструкции парацетамола.

Разработанная методика может быть использована для определения посторонних примесей в суппозиториях с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом.

Обсуждение результатов. Результаты определения количественного содержания дротаверина гидрохлорида в суппозиториях свидетельствует, что относительная погрешность не превышает $\pm 2,29\%$ (табл. 2).

Таблица 2

Результаты количественного определения дротаверина гидрохлорида в суппозиториях

Ax	Aco	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,423	0,430	0,03935	$\bar{X} = 0,03962$ $S = 0,000864$ $S_x = 0,000353$ $\Delta H = 0,000906$ $\varepsilon = \pm 2,29\%$
0,435		0,04046	
0,437		0,04065	
0,421		0,03916	
0,422		0,03925	
0,418		0,03888	

Результаты анализа парацетамола в суппозиториях приведены в табл. 3.



Таблица 3

Результаты количественного определения парацетамола в суппозиториях

Ах	Ас ₀	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,665	0,650	0,4869	$\bar{X} = 0,489\text{E}$ $S = 0,009877$ $S_x = 0,00403$ $\Delta H = 0,0104$ $\varepsilon = \pm 2,12\%$
0,661		0,4830	
0,668		0,5038	
0,690		0,5054	
0,665		0,4754	
0,662		0,4846	

Из табл. 3 следует, что относительная погрешность анализа парацетамола в суппозиториях не превышает $\pm 2,12\%$.

Преимуществом разработанной методики является возможность количественного определения двух компонентов в одной навеске без их разделения.

В результате проведенной валидационной оценки разработанных методик анализа по критериям специфичность, линейность, прецизионность, правильность установлено, что все показатели удовлетворяют требованиям, предъявляемым материалами ИСН.

Данные, полученные при стандартизации разработанной лекарственной формы, показали, что суппозитории по всем показателям качества: описание, подлинность, посторонние примеси, температура плавления, время полной деформации, средняя масса суппозитория и отклонения от нее, количественное определение – соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Выводы.

1. Разработана технология и методики анализа суппозитория с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом. Выбран состав основы и вспомогательное вещество.
2. Методом хроматографии в тонком слое сорбента разработаны условия идентификации дротаверина гидрохлорида и парацетамола и продуктов их разложения.
3. Установлена возможность количественного определения дротаверина гидрохлорида и парацетамола в суппозиториях методом спектрофотометрии.
4. Установлена стабильность ингредиентов в суппозиториях.
5. Проведена стандартизация суппозитория и установлен срок их годности, который составил 2 года.

Литература

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2010. – С. 166, 410.
2. Степанова, Э.Ф. Разработка технологии и валидационная оценка методик анализа суппозитория с кислотой глутаминовой / Э.Ф. Степанова, А.Ю. Саенко, А.Ю. Петров, И.Я. Куль // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 22(117), вып. 16/2. – С. 117-120.
3. Саенко, А.Ю. Химико-технологические исследования суппозитория с кислотой ацетилсалициловой и глицином / А.Ю. Саенко, Э.Ф. Степанова, А.Ю. Петров, И.Я. Куль // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы X Междунар. конф., 6-7 апр. 2012 г. – Минск: БГУ, 2012. – С. 446-448.
4. Саенко, А.Ю. Разработка технологии суппозитория с рибоксином / А.Ю. Саенко // Материалы IV междунар. молодежн. медиц. конгр. «Санкт-Петербург. науч. чтения – 2011», 7-9 дек. 2011 г. – СПб., 2011. – С. 81.
5. Саенко, А.Ю. Использование метода тонкослойной хроматографии в анализе суппозитория с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом / А.Ю. Саенко, И.Я. Куль // Проблемы и перспективы современной науки: сб. науч. тр. – Томск, 2008. – Вып.1. – С. 141.

CHEMICAL-TECHNOLOGICAL RESEARCH OF SUPPOSITORIES WITH DROTAVERINE HYDROCHLORIDE AND PARACETAMOL

**E.F. STEPANOVA¹, A.U. PETROV²
 O.N. DENISENKO¹
 A.Y. SAENKO¹, I.J. KOOL¹**

¹⁾ *Pyatigorsk branch of SBEE HPE
 Volgograd State Medical University*

²⁾ *Ekaterinburg Medical Academy*

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

The technology of suppositories, containing drotaverine hydrochloride and paracetamol is developed. The method of an equilibrium dialysis through a semiontight membrane chooses an optimum basis and auxiliary substance.

Techniques of the qualitative analysis by a method thin-layer chromatography and quantitative definition by a method of spectrophotometry are developed. The validation of techniques of the suppositories analysis is carried out. It is established, that suppositories on all indicators of quality correspond to the requirements shown to the given medicinal form.

Keywords: suppositories, drotaverine hydrochloride, paracetamol.